

Le point sur les antifibrinolytiques

P.J. Zufferey^{1,2,3}

¹ *Inserm, U1059, Dysfonction Vasculaire et Hémostase, F-42023, Saint-Etienne, France;*

² *Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Saint-Etienne, F-42055, Saint-Etienne, France*

³ *Unité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie, CHU de Saint-Etienne, F-42055, Saint Etienne, France*

Correspondance: paul.zufferey@chu-st-etienne.fr

Conflit d'intérêts : L'auteur déclare un conflit d'intérêts académique lié à sa recherche sur les antifibrinolytiques. Il déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt financier en rapport avec cette publication.

Points essentiels

- La réponse fibrinolytique à une agression tissulaire est variable en fonction de la cause et des individus.
- Les antifibrinolytiques permettent d'atténuer cette réponse et de réduire le saignement.
- L'acide tranexamique est l'antifibrinolytique de référence en raison d'un meilleur rapport bénéfice-risque que l'aprotinine et d'une efficacité prouvée dans toutes les indications associées à une activation de la fibrinolyse. Il réduit la mortalité en traumatologie, en chirurgie et réduirait la mortalité par saignement dans l'hémorragie du postpartum.
- L'acide tranexamique n'augmente pas le risque thrombotique, mais est associé à un risque convulsif proportionnel à la dose administrée. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave.
- L'acide tranexamique doit être administré le plus tôt possible. Une dose de 1 g en intraveineux semble suffisante dans la plupart des cas. Une ré-administration n'est utile

que dans certaines indications sans dépasser une dose totale de 2 g. La posologie est à adapter au poids du patient en pédiatrie.

La fibrinolyse est un processus physiologique complexe de dissolution d'un caillot sanguin. Elle a pour but de maintenir la perméabilité des vaisseaux sanguins lors de l'activation de la coagulation. Au cours d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'un accouchement, l'activité fibrinolytique est augmentée. Toutefois, la réponse fibrinolytique est variable en fonction de la cause, mais aussi d'un individu à l'autre. Les antifibrinolytiques permettent d'atténuer cette réponse. Il existe deux classes pharmacologiques d'antifibrinolytiques, les analogues de la lysine, dont l'acide tranexamique, et l'aprotinine. Entre ces deux antifibrinolytiques, les résultats d'efficacité et de sécurité sont différents. La place des antifibrinolytiques en chirurgie, traumatologie et obstétrique a été présentée en conférence d'actualisation lors du congrès SFAR 2014 par N. Rosencher et al. Cette présentation est une mise à jour justifiée par de nouveaux schémas d'administrations des antifibrinolytiques, une meilleure connaissance des risques liés à leur utilisation, mais également par des controverses.

Traumatologie

L'essai randomisé CRASH-2 publié en 2010 avait montré chez des patients traumatisés à risque de saignement que l'acide tranexamique permettait de réduire la mortalité toutes causes confondues de 16% à 14,5%, la mortalité par hémorragie de 5,7 à 4,9% sans augmenter les accidents thrombotiques ou les cas d'insuffisance rénale aiguë.¹ Cependant aucune réduction du nombre de patients transfusés n'avait été observée. L'effet de l'acide tranexamique dans cette indication ne s'explique donc pas uniquement par un effet sur la réduction du saignement, mais peut-être aussi par un effet anti-inflammatoire ou antithrombotique.²

Une analyse en sous-groupe de l'étude CRASH-2 a montré un effet temps-dépendant de l'efficacité de l'ATX, suggérant d'administrer l'ATX le plus tôt possible.³ Débuter 3 heures après le traumatisme, l'ATX était associé à une augmentation de la mortalité par saignement. Cet effet temporel n'est pas expliqué par les caractéristiques des patients inclus tel que l'âge, le type de traumatisme, la présence ou l'absence de traumatisme crânien ou la valeur de la pression

artérielle.⁴ De nouvelles données biologiques chez l'animal apportent des éléments de réponse.⁵ L'activation de la fibrinolyse est initiée par une libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui atteint son maximum 30 minutes après le traumatisme. Il s'en suit une sorte de rétrocontrôle par libération d'un inhibiteur de la fibrinolyse, l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) qui débute 2 heures après le traumatisme pour atteindre des taux maximum vers la troisième heure. Cette transition d'un état d'hyperfibrinolyse à un état hypofibrinolytique rappelle le « fibrinolytic shutdown » décrit précédemment en chirurgie.⁶ Ceci pourrait expliquer l'effet de l'acide tranexamique limité aux trois premières heures suivant le traumatisme et son effet délétère si administré lors d'un état hypofibrinolytique.

L'intensité de la réponse fibrinolytique est aussi variable d'un individu à l'autre. Une étude rétrospective américaine de 2540 patients traumatisés a identifié trois phénotypes fibrinolytiques à l'admission à l'aide d'une mesure par thromboélastogramme (Ly30; rTEG) : un groupe en « hyperfibrinolyse » (18% des patients), un groupe considéré comme « physiologique » (36%) et enfin un groupe en « hypofibrinolyse » (46%).⁷ Ces phénotypes à l'admission étaient corrélés à la mortalité et à la cause du décès. La mortalité était respectivement de 34%, 14% et 22%. Entre le groupe « hyperfibrinolyse » et « hypofibrinolyse », la mortalité par hémorragie était de 30% vs 10% et la mortalité par défaillance d'organe était de 7% vs 14%. A noter qu'aucune caractéristique des patients ou du traumatisme ne permet de prédire le phénotype. Pour les auteurs de cette étude, l'utilisation d'acide tranexamique ne devrait pas être systématique, mais devrait être individualisée et réservée aux patients présentant une hyperfibrinolyse au thromboélastogramme. Cependant cette approche physiopathologique doit être démontrée par un essai randomisé avant application. L'étude CRASH-2 était une étude pragmatique et réalisée dans des pays en voie de développement. Des essais randomisés sont actuellement en cours pour évaluer si l'effet de l'acide tranexamique est extrapolable aux pays à ressources élevés (ClinicalTrials.gov, NCT02086500), si un état de choc influence les résultats (ClinicalTrials.gov, NCT02187120), si l'effet est retrouvé chez des patients traumatisés crâniens (ClinicalTrials.gov, NCT01402882). Enfin une étude analysera la pharmacocinétique et les mécanismes d'action de l'acide tranexamique (ClinicalTrials.gov, NCT02535949). Plusieurs études rétrospectives ont été publiées depuis CRASH-2. L'interprétation des résultats est sujette à caution en raison des biais inhérents aux études rétrospectives.

En attendant les résultats des essais randomisés en cours, tout patient traumatisé à risque hémorragique doit recevoir de l'acide tranexamique le plus tôt possible. L'acide tranexamique ne doit pas être initié plus de 3 heures après le traumatisme. La posologie est un bolus de 1 g en intraveineux suivi immédiatement d'une perfusion de 1 g sur 8 heures.

Obstétrique

La mortalité maternelle par hémorragie obstétricale a diminué en France (actuellement 1.6 décès/100 000 naissances vivantes), mais elle demeure la première cause de décès maternel (16 %), et la plus évitable (80 %).⁸ L'hémorragie du postpartum, définie par des pertes sanguines supérieures à 500 ml lors d'un accouchement par voie basse et supérieures à 1000 ml lors d'une césarienne, a été estimée à 3% en France.⁹ Cependant l'incidence est plus élevée lors d'un accouchement par voie basse lorsqu'une mesure objective du saignement est réalisée à l'aide d'un sac de recueil (environ 10%).¹⁰ En cas d'hémorragie du postpartum, l'incidence transfusionnelle est de 13% après un accouchement par voie basse et 44% après une césarienne. La cause la plus fréquente est l'atonie utérine (60 %) suivie des rétentions placentaires et des lésions périnéales, vaginales ou utérines. Les facteurs de risque d'hémorragie du postpartum les plus importants (odds ratio supérieur à 2) sont les antécédents d'hémorragie du postpartum, l'utilisation d'anticoagulant, l'anémie, la prééclampsie, la présence de fibromes utérins, les grossesses multiples et les troubles de l'insertion placentaire.^{11, 12}

Lors de l'accouchement la fibrinolyse est activée puis décroît dans les premières heures.¹³ Cette activation est retrouvée indépendamment de la présence ou non d'une hémorragie du postpartum. Cependant l'intensité de cette activation (augmentation des D-dimères et des complexes plasmine-antiplasmine) est plus marquée chez les patientes présentant une hémorragie du postpartum.¹⁴ L'utilisation précoce d'acide tranexamique permet d'atténuer cette hyperfibrinolyse.

En 2014, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en collaboration avec la SFAR a émis des recommandations pour la pratique clinique de l'hémorragie du postpartum.⁸ Il est mentionné que l'acide tranexamique ne doit pas être utilisé systématiquement dans la prévention de l'hémorragie du postpartum (accord professionnel). Pour la prise en charge en cas d'hémorragie du postpartum qui persiste malgré les mesures initiales ou qui est sévère d'emblée,

après accouchement par voie basse, l'acide tranexamique pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des hémorragies du postpartum, même si son intérêt clinique n'est pas démontré en contexte obstétrical (accord professionnel). Son utilisation est laissée libre à l'appréciation des praticiens (accord professionnel). En cas d'utilisation, le groupe d'experts propose de l'utiliser en cas d'hémorragie du postpartum résistant à la sulprostone à la dose de 1 g, renouvelable une fois en cas d'échec (accord professionnel).

L'utilisation préventive de l'acide tranexamique dans l'hémorragie du postpartum a été évaluée dans une trentaine d'essais randomisés. Les revues de la littérature les plus récentes dans cette indication montrent que l'acide tranexamique, en plus de l'utilisation d'agents ocytotiques, permet de réduire les pertes sanguines d'environ un tiers, la survenue d'une hémorragie du postpartum de moitié et le risque d'une transfusion érythrocytaire de plus de 70%.^{15, 16} Cependant ces essais randomisés n'ont pas été réalisés dans des pays à ressources élevées comme en témoigne l'incidence transfusionnelle élevée, le nombre de patients inclus était insuffisant pour évaluer la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique dans le contexte prothrombogène du postpartum et enfin la majorité de ces études présentent des insuffisances méthodologiques qui surestiment très probablement l'efficacité de l'acide tranexamique dans cette indication.¹⁶ La posologie la plus souvent testée était une dose de 1 g donnée en intraveineux juste avant l'accouchement.

Une seule étude évaluant l'utilisation curative de l'acide tranexamique dans l'hémorragie du postpartum avait été publiée avant les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.¹⁷ Cette étude française avait montré, chez des femmes avec des pertes sanguines supérieures à 800 ml après un accouchement par voie basse, que l'acide tranexamique administrée à forte dose permettait de réduire les pertes sanguines, la durée de l'hémorragie et l'évolution vers des hémorragies sévères. Mais l'étude était en ouvert et comme pour les études préventives, le nombre de patients inclus n'était pas suffisant pour observer des différences sur des critères de sécurité. Les résultats de l'essai randomisé en double aveugle, WOMAN, étaient donc très attendus.¹⁸ Cet essai a randomisé 20 060 patientes atteintes d'une hémorragie du postpartum. La posologie d'acide tranexamique était de 1 g en intraveineux. Si l'hémorragie persistait après 30 minutes ou si elle se répétait dans les 24 premières heures, une nouvelle injection de 1 g pouvait être administrée. L'objectif était de montrer que l'administration d'acide

tranexamique permettait de réduire un critère composite comprenant mortalité toute cause confondue ou hystérectomie. L'étude n'a pas objectivé de réduction sur ce critère principal, ni sur la mortalité toute cause confondue, ni sur les hystérectomies et ni sur la transfusion. Le seul effet « cliniquement pertinent » a été retrouvé pour un critère secondaire, dans un sous-groupe de patientes. Chez les patientes ayant reçu l'acide tranexamique dans les 3 heures suivant l'accouchement, la mortalité par hémorragie a été réduite de 1,7% à 1,2% (RR 0.69, 95% CI 0,52-0,91; $p=0.008$). Aucune différence de mortalité n'a été rapportée lorsque l'acide tranexamique était débuté 3 heures après l'accouchement. Il apparaît donc que la précocité de l'administration d'acide tranexamique est prépondérante, comme chez le patient traumatisé. A noter qu'aucune augmentation des événements indésirables graves thrombotiques, cardiaques, respiratoires ou rénaux n'a été observée. Les critiques formulées à l'encontre de l'étude CRASH-2 peuvent être appliquées à cette étude. Le recrutement a été réalisé essentiellement dans des pays à revenu faible ou modéré, l'application des résultats à des pays à ressource élevée avec une prise en charge rapide de l'hémorragie n'est pas évidente. Aussi, l'incidence des événements indésirables était relativement basse ne permettant pas d'exclure « mathématiquement » une augmentation du risque avec l'acide tranexamique et laisse un doute sur la qualité du suivi des patientes dans l'étude.

Des « méga-essais » randomisés sont actuellement en cours pour évaluer l'effet préventif de l'acide tranexamique lors d'une césarienne (ClinicalTrials.gov, NCT02936661) ou lors d'un accouchement par voie basse chez des patientes à faible risque d'hémorragie du postpartum (ClinicalTrials.gov, NCT02302456). Une étude ancillaire de l'étude WOMAN devrait apporter des renseignements sur la fibrinolyse et les mécanismes d'action de l'acide tranexamique au cours de l'hémorragie du postpartum (étude ETAPlaT) et une étude pharmacocinétique-pharmacodynamique aidera à sélectionner la dose optimale pour le traitement curatif de l'hémorragie du postpartum (ClinicalTrials.gov, NCT02797119).

Les résultats de WOMAN ne sont peut-être pas à la hauteur des espérances attendues. Cependant cette étude montre encore une fois que l'acide tranexamique est un traitement efficace pour réduire le saignement sans augmenter le risque d'évènements indésirables sévères comme cela a été montré en chirurgie et chez le traumatisé.^{1, 19} Les résultats de WOMAN encouragent à

implémenter systématiquement et de façon précoce l'utilisation de l'acide tranexamique en cas d'hémorragie du postpartum. Les doses à utiliser sont celles employées dans WOMAN.

Pour l'utilisation préventive de l'acide tranexamique en systématique au cours de l'accouchement, les deux méga-essais en cours apporteront des éléments de réponse. En attendant, une utilisation raisonnée chez des patientes à risque d'hémorragie du postpartum ou anémique est suggérée.¹⁵

Chirurgie

L'efficacité des antifibrinolytiques pour la réduction de la transfusion érythrocytaire est largement démontrée dans de nombreuses indications chirurgicales.²⁰ L'aprotinine est plus efficace que l'acide tranexamique pour la réduction du risque de recevoir une transfusion érythrocytaire, mais elle augmente la mortalité. Cet effet est surtout retrouvé en chirurgie cardiaque où une augmentation relative de 29% de la mortalité et de 34% des dysfonctionnements rénales sont observées avec l'aprotinine par rapport à l'acide tranexamique.²¹ Toute chirurgie confondue, l'acide tranexamique permet une réduction relative du risque de mortalité de 9% par rapport à l'absence d'antifibrinolytique.¹⁹ L'acide tranexamique est donc l'antifibrinolytique de choix car plus sûr pour les patients.

L'acide tranexamique permet de réduire les pertes sanguines et la probabilité de recevoir une transfusion érythrocytaire d'environ un tiers.^{19, 22} Des comparaisons indirectes suggèrent que (1) cet effet peut être variable d'une chirurgie à l'autre bien que les différences soient peu importantes et (2) que l'effet sur les pertes sanguines ne varie pas pour des doses allant de 5 à 300 mg/kg.²² Une dose totale de 1g semble suffisante dans la plus part des cas. Une comparaison de deux doses dans la prothèse de hanche a montré que 15 mg/kg (soit environ 1 g) est plus efficace que 10 mg/kg.²³ En chirurgie cardiaque, une étude de dose a montré l'intérêt d'administrer une dose de 10 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 1 mg/kg pendant 12 heures pour réduire les pertes sanguines.²⁴ L'administration de doses plus élevées n'a pas permis de gain d'efficacité. D'autres études ont proposé d'augmenter les posologies d'acide tranexamique afin d'obtenir des concentrations plasmatiques plus élevées qui sont supposées plus efficaces pour inhiber la fibrinolyse.^{25, 26} Cependant aucune étude n'a montré de relation entre les concentrations plasmatiques d'acide tranexamique et la réduction des pertes sanguines. L'intérêt de cibler des

hautes concentrations n'est donc pas démontré. De même, l'intérêt d'adapter chez l'adulte la posologie d'acide tranexamique au poids du patient par rapport à une dose fixe n'est pas démontré.

La fibrinolyse est activée dès le début de la chirurgie. Par conséquent l'administration d'un antifibrinolytique devrait être débutée juste avant l'incision. Dans la prothèse de hanche, il a été montré qu'une administration préopératoire d'acide tranexamique était plus efficace qu'une administration débutée à la fin de l'intervention.²⁷ Néanmoins l'administration en fin d'intervention est plus efficace qu'un placebo, suggérant qu'il n'est pas trop tard au cours d'une intervention de « rectifier » un oubli d'administration.

L'activation de la fibrinolyse est maintenue au cours de la chirurgie puis relayée par un état d'hypofibrinolyse (le *fibrinolytic shutdown*) qui atteint son maximum le lendemain de l'intervention.⁶ Cette réponse fibrinolytique est variable selon les chirurgies.²⁸ La nécessité d'une réinjection d'acide tranexamique ou la durée d'administration d'une perfusion continue dépend du type de chirurgie. Dans la prothèse de hanche, une seule administration préopératoire est suffisante alors qu'une ré-administration avant le lâcher du garrot permet d'augmenter la réduction des pertes sanguines dans la prothèse du genou.^{29, 30} En chirurgie cardiaque, l'administration postopératoire d'un antifibrinolytique n'apporte pas de gain.³¹ Pour les autres indications chirurgicales, en raison de l'absence d'étude évaluant la durée d'administration, il convient d'utiliser les schémas ayant démontré leur efficacité dans les essais cliniques.

L'administration intraveineuse d'acide tranexamique n'est pas la seule voie d'administration. L'utilisation orale ou topique en chirurgie arthroplastique semble être aussi efficace que la voie intraveineuse,^{32, 33} et l'association combinée intraveineuse et topique serait supérieure à la voie intraveineuse seule (réduction supplémentaire des pertes sanguines de 13%).³⁴ Le risque à long terme d'une injection intra-articulaire d'acide tranexamique (risque infectieux, toxicité directe) n'est pas évalué.

De nombreuses études évaluant l'acide tranexamique en chirurgie sont en cours. La plupart d'entre elles évaluent l'efficacité de l'acide tranexamique sur la réduction du risque de recevoir un concentré globulaire, certaines dans des indications où l'efficacité a déjà été démontrée. D'autres études s'intéressent à des interventions chirurgicales non encore évaluées. Cependant il

n'y a aucune raison « biologique » pour penser que l'acide tranexamique ne serait pas efficace pour réduire la transfusion dans ces nouvelles indications. Comme ces études ont des effectifs insuffisants pour évaluer la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique, il est peu probable qu'elles puissent apporter de nouvelles informations pertinentes.¹⁹

L'acide tranexamique est l'antifibrinolytique de référence en chirurgie. Son efficacité pour réduire le risque de recevoir une transfusion érythrocytaire est démontrée dans nombreuses indications. Il convient de débiter son administration avant la chirurgie. En intraveineux une dose de 1 g semble suffisante. Une ré-administration en périopératoire n'est utile que dans certaines indications.

Sécurité d'emploi des antifibrinolytiques et populations particulières

L'effet indésirable le plus fréquent lié à l'acide tranexamique est la survenue de nausées/vomissements lors d'une administration intraveineuse chez un patient éveillé. En obstétrique l'acide tranexamique donné lors d'une hémorragie du postpartum a augmenté l'incidence des NVPO de 2 à 15% et des phosphènes de 2 à 9%.¹⁷

Les antifibrinolytiques ont longtemps été contre-indiqués chez les patients aux antécédents thrombotiques artériels ou veineux en raison d'un risque théorique d'aggravation des thromboses dû à l'effet antifibrinolytique. Dans l'étude CRASH-2 incluant 20 211 patients, dans l'étude WOMAN incluant 20 060 patientes et dans les 129 essais randomisés en chirurgie incluant un total de 10 488 patients aucune augmentation des infarctus du myocarde, des AVC ou des thromboses veineuses n'a été observée avec l'acide tranexamique.^{1, 18, 19} Le nombre de patients étudiés fait de cette stratégie d'épargne sanguine la plus évaluée de toutes les méthodes d'épargne sanguine (érythropoïétine, seuil transfusionnel, récupération du sang épanché, fer, etc.). C'est donc avec cette stratégie que nous avons le plus de preuve de l'absence d'une augmentation du risque thrombotique. Cependant on peut toujours reprocher dans ces études un suivi insuffisant et l'exclusion des patients à risque thrombotique. L'étude ATACAS réalisée de 2006 à 2015 en chirurgie cardiaque chez 4662 patients à risque de complications postopératoires vient conforter l'absence d'augmentation du risque thrombotique.³⁵ Le risque de mortalité ou d'événements thrombotiques était diminué avec l'acide tranexamique par rapport au placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative (RR=0.92 [IC 95%, 0.81 à 1.05]; P = 0.22). D'après le

résumé des caractéristiques du produit, l'acide tranexamique est contre-indiqué en cas de thrombose veineuse ou artérielle aiguë, il n'est plus contre-indiqué en cas d'antécédent de thrombose.

L'aprotinine augmente le risque de dysfonction rénale de 33% par rapport aux patients qui ne reçoivent pas d'antifibrinolytique.²¹ Cet effet n'est pas retrouvé avec l'acide tranexamique dans les études citées précédemment. Des cas de nécrose corticale rénale dans le contexte d'hémorragie grave du postpartum ont été rapportés en France depuis l'introduction de l'acide tranexamique dans la prise en charge de ces hémorragies.³⁶ L'imputabilité de l'acide tranexamique est incertaine, néanmoins les doses administrées d'acide tranexamique étaient élevées (dose supérieure à 4 g) et prolongées dans les cas les plus sévères (durée supérieure à 7 heures). Il convient dans l'hémorragie du postpartum de se limiter aux posologies utilisées dans l'essai WOMAN.

L'effet indésirable principal est le risque neurologique qui se manifeste principalement par des crises convulsives généralisées. Initialement décrites lors d'injections intra-thécales accidentelles, les crises convulsives sont essentiellement rapportées en chirurgie cardiaque.³⁷ Elles surviennent lors de la levée de la sédation en soins intensifs et le plus souvent chez des patients fragiles lors d'interventions « difficiles » et prolongées. La fréquence de ces événements varie de 1.4% à 5.3% avec l'acide tranexamique alors qu'elle est estimée à 0.5% sans acide tranexamique.³⁸ L'aprotinine n'augmente pas les convulsions. Le risque convulsif est proportionnel à la dose d'acide tranexamique utilisée.³⁸ Le mécanisme présumé est un effet antagoniste de l'acide tranexamique au niveau des récepteurs GABA de type A et de la glycine. Il en résulte une hyperexcitabilité par réduction de l'effet inhibiteur des voies de la neurotransmission. Le propofol (et non l'émulsion lipidique) permet d'annuler l'effet de l'acide tranexamique sur les récepteurs de la glycine et les benzodiazépines d'augmenter l'activité des récepteurs GABA. Les doses élevées d'acide tranexamique (supérieures à 2 g) doivent être évitées en chirurgie cardiaque ce d'autant qu'elles ne sont pas plus efficaces que des doses inférieures.²⁰ En cas de crises convulsives, il convient de prolonger la sédation par du propofol ou d'administrer une benzodiazépine chez un patient ne pouvant être anesthésié. L'augmentation d'un risque convulsif par l'acide tranexamique chez un patient aux antécédents convulsifs n'est pas connue. Cependant

l'acide tranexamique est contre-indiqué chez ces patients dans le résumé des caractéristiques du produit.

Une neurotoxicité a également été décrite chez des patients en insuffisance rénale terminale ayant eu des doses répétées d'acide tranexamique.³⁹ Comme l'acide tranexamique est à élimination rénale, ces accidents sont probablement en rapport avec une surexposition par accumulation. D'après le résumé des caractéristiques du produit, l'acide tranexamique ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale « grave » (mais sans donner de valeur seuil). Il n'y a pas d'étude pharmacocinétique réalisée avec l'acide tranexamique chez l'insuffisant rénal sévère. Les suggestions qui peuvent être avancées sont d'utiliser pour la première administration la dose minimum efficace, de réinjecter uniquement si cela est nécessaire et de réduire la dose des réinjections (et non de la première administration !) proportionnellement à la diminution de la filtration glomérulaire.⁴⁰ A l'inverse, chez un patient de faible poids, la dose de la première administration doit être diminuée pour éviter une exposition trop élevée. Plusieurs modèles pharmacocinétiques ont été proposés en pédiatrie avec des adaptations posologiques en fonction du poids du patient.⁴¹

L'aprotinine II : le retour

L'aprotinine fut retiré du marché mondial en 2007 suite aux publications des études ayant identifié une augmentation du risque de mortalité par rapport aux analogues de la lysine. L'aprotinine est à nouveau autorisée suite à une réévaluation de ces études par les Autorités de santé canadienne et européenne qui ont conclu qu'il existait des insuffisances méthodologiques dans ces études et que l'augmentation du risque de mortalité ne pouvait être démontrée.⁴² L'utilisation de l'aprotinine est limitée chez les patients à haut risque de saignement lors d'un pontage coronarien isolé sous circulation extracorporelle. Les avis concernant cette réintroduction sont divergents.^{43, 44}

Références

- 1 CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, *et al.* Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32.
- 2 Godier A, Roberts I, Hunt BJ. Tranexamic acid: less bleeding and less thrombosis? *Crit Care* 2012; 16: 135.
- 3 CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, *et al.* The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096–101, 1101.e1-2.
- 4 Roberts I, Edwards P, Prieto D, *et al.* Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials* 2017; 18: 48.
- 5 Wu X, Darlington DN, Cap AP. Procoagulant and fibrinolytic activity after polytrauma in rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310: R323-329.
- 6 Kluft C, Verheijen JH, Jie AF, *et al.* The postoperative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 605–10.
- 7 Moore HB, Moore EE, Liras IN, *et al.* Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 347–55.
- 8 Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, *et al.* Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 12–21.
- 9 Vendittelli F, Barasinski C, Pereira B, Lémery D, HERA Group. Incidence of immediate postpartum hemorrhages in French maternity units: a prospective observational study (HERA study). *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 242.

- 10 Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, *et al.* Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *BMJ* 2013; 346: f1541.
- 11 Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, *et al.* Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 17.
- 12 Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, *et al.* Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 449.e1-7.
- 13 Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, *et al.* Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69: 460–6.
- 14 Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, *et al.* Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth* 2016; 116: 641–8.
- 15 Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. [Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33: 563–71.
- 16 Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 2016; 123: 1745–52.
- 17 Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, *et al.* High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011; 15: R117.
- 18 Shakur H, Roberts I, Fawole B, *et al.* Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; published online April. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
- 19 Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e3054.

- 20 Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, *et al.* Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; : CD001886.
- 21 Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer CD, Shapiro S, Tinmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2012; 345: e5798.
- 22 Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg* 2013; 100: 1271–9.
- 23 Wang C, Kang P, Ma J, Yue C, Xie J, Pei F. Single-dose tranexamic acid for reducing bleeding and transfusions in total hip arthroplasty: A double-blind, randomized controlled trial of different doses. *Thromb Res* 2016; 141: 119–23.
- 24 Horrow JC, Riper DFV, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The Dose-Response Relationship of Tranexamic Acid. *J Am Soc Anesthesiol* 1995; 82: 383–92.
- 25 Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, *et al.* Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 97: 390–9.
- 26 Grassin-Delyle S, Tremey B, Abe E, *et al.* Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2013; 111: 916–24.
- 27 Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic Acid for Reduction of Blood Loss During Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012; 27: 1838–43.
- 28 Blanié A, Bellamy L, Rhayem Y, *et al.* Duration of postoperative fibrinolysis after total hip or knee replacement: a laboratory follow-up study. *Thromb Res* 2013; 131: e6–11.
- 29 Hourlier H, Fennema P. Single tranexamic acid dose to reduce perioperative morbidity in primary total hip replacement: a randomised clinical trial. *Hip Int* 2014; 24: 63–8.

- 30 Xie J, Ma J, Yao H, Yue C, Pei F. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss after primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized clinical trial. *J Arthroplasty* 2016; 31: 2458–64.
- 31 Casati V, Bellotti F, Gerli C, *et al.* Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2001; 94: 8–14.
- 32 Zohar E, Ellis M, Ifrach N, Stern A, Sapir O, Fredman B. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anesth Analg* 2004; 99: 1679–83.
- 33 Xie J, Hu Q, Huang Q, Ma J, Lei Y, Pei F. Comparison of intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip and knee arthroplasty: An updated meta-analysis. *Thromb Res* 2017; 153: 28–36.
- 34 Zhang X-Q, Ni J, Ge W-H. Combined use of intravenous and topical versus intravenous tranexamic acid in primary total joint arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2017; 38: 15–20.
- 35 Myles PS, Smith JA, Forbes A, *et al.* Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med* 2017; 376: 136–48.
- 36 Frimat M, Decambron M, Lebas C, *et al.* Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 50–7.
- 37 Lecker I, Wang D-S, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol* 2016; 79: 18–26.
- 38 Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. *Seizure* 2016; 36: 70–3.
- 39 Ma TK-W, Chow KM, Kwan BC-H, Leung CB, Szeto CC, Li PK-T. Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: A report of four cases and review of literature. *Nephrology* 2017; 22: 316–21.

- 40 Yang QJ, Jerath A, Bies RR, Wąsowicz M, Pang KS. Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment. *Biopharm Drug Dispos* 2015; 36: 294–307.
- 41 Grassin-Delyle S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2013; 118: 853–62.
- 42 Godier A, Hunt BJ. Aprotinin as an alternative to tranexamic acid in cardiac surgery – Is this where we started from? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017; 36: 79–81.
- 43 Royston D, De Hert S, van der Linden J, Ouattara A, Zacharowski K. A special article following the relicence of aprotinin injection in Europe. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017; 36: 97–102.
- 44 Hébert PC, Fergusson DA, Hutton B, *et al.* Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. *CMAJ* 2014; 186: 1379–86.